

DOI: 10.19538/j.fk2023120115

《2024 NCCN 妊娠滋养细胞肿瘤临床实践指南 (第1版)》解读

王丽娟, 王东雁, 林仲秋

关键词: 葡萄胎; 葡萄胎后妊娠滋养细胞肿瘤; 绒癌; 中间型滋养细胞肿瘤**Keywords:** hydatidiform mole; post-molar gestational trophoblastic neoplasia; choriocarcinoma; intermediate trophoblastic tumor**中图分类号:** R737.3 **文献标志码:** A

2023年10月27日,美国国立综合癌症网络(national comprehensive cancer network, NCCN)公布了《2024 NCCN 妊娠滋养细胞肿瘤临床实践指南(第1版)》。与2022年12月20日公布的2023年(第1版)指南相比,流程图有改变,但讨论部分未进行更新。现对新版指南进行简要介绍及解读。

1 2024年NCCN指南(第1版)主要更新

1.1 葡萄胎部分更新 (1)激素避孕首选口服避孕药“至少用6个月(新增)”。(2)脚注a修改为:“若胸部X线检查提示转移,初始清宫后需进行胸部/腹部/盆腔增强CT和脑部MRI(平扫或增强)检查,并按照妊娠滋养细胞肿瘤(GTN)处理”。(3)持续性葡萄胎后GTN局限于子宫者,治疗后的监测修改为:每1~2周行人绒毛膜促性腺激素(hCG)检测直至正常,然后继续检测hCG至连续3次正常后,每个月检测1次,共6~12个月(上一版为6个月)。(4)脚注j修改为:“若胸部X线检查提示转移,则需要进行胸部/腹部/盆腔增强CT和脑部MRI(平扫或增强)检查”。

1.2 GTN部分更新 (1)若有肺转移,首选脑部MRI(平扫或增强)或增强CT检查。(2)盆腔行超声检查或MRI(平扫或增强)。(3)将GTN-2脚注内容移到流程图处:低危型GTN,对初始化疗反应好,但随后hCG下降呈平台(经过3个疗程化疗后,hCG水平下降<10%)。(4)持续性GTN治疗过程中如改为另一种单药治疗,当病灶局限于子宫且无生育要求时可考虑同时行子宫及输卵管切除术;如hCG水平呈平台或上升,则需再次评价转移情况并“重新进行世界卫生组织(WHO)预后评分(新增)”。(5)高危型GTN治疗:脑转移患者增加“在某些患者可考虑行开颅手术,尤其是

孤立转移病灶或需行急诊减压手术者”。(6)高危型GTN经过系统治疗hCG降至正常后,继续化疗的疗程数从“2~3个疗程”更改为“3~4个疗程”。

1.3 中间型滋养细胞肿瘤(intermediate trophoblastic tumors, ITTs)初始治疗更新 胎盘部位滋养细胞肿瘤(PSTT)和上皮下滋养细胞肿瘤(ETT)的初始治疗中,无转移性ITTs(I期)根据病史和子宫及输卵管切除术后病理,将患者分为两组:具备所有低危因素组和具备任何一种高危因素组。上一版未明确说明需要具备几个低危因素或高危因素。

1.4 GTN的系统治疗 多个化疗方案的升白方案有变化,具体见下文。

1.5 妇科疾病幸存者指导原则 (1)生理影响部分新增“既往盆腔放疗可能导致骨质丢失并增加骨质疏松的风险,对这些患者尤其是有骨质疏松者要考虑行骨密度检测并预防性应用双膦酸盐”。(2)临床指导方法部分:将“对于绝经前患者,应考虑应用激素替代治疗”修改为“患者发生治疗相关的绝经,应考虑应用激素治疗”。

1.6 新增“GTN手术处理原则” 具体内容详见下文“2.7”部分。

2 指南的主要内容

2.1 葡萄胎的初始治疗 对于葡萄胎患者,首先需要进行全面的病史采集及体格检查,推荐的辅助检查包括盆腔超声、胸部X线检查[如果胸部X线提示转移,则行胸部/腹部/盆腔增强CT和脑部MRI(平扫或增强)检查,并且在初次清宫后即按照GTN处理],hCG定量检测,全血细胞分析,肝肾功能、甲状腺功能、血生化检查及血型筛查。如果hCG升高而影像学没有发现疾病证据,考虑可能存在黄体生成素(luteinizing hormone, LH)交叉反应、垂体分泌hCG或幻影hCG(指由于人体内存在能与动物抗体结合的嗜异性抗体,从而造成的假性低水平升高的hCG),此时需要与实验室检测人员沟通,采用连续稀释法或比较血清和尿液hCG,以鉴别幻影hCG。如果Rh阴性,需要给予抗D免疫球蛋白。

基金项目:广东省教育厅2022年省继续教育质量提升工程建设类项目(XJYGC2022GX263);广东省卫生厅2023年适宜技术项目(202303271111293099)

作者单位:中山大学孙逸仙纪念医院妇产科,广东 广州 510120

通讯作者:林仲秋,电子信箱:lin-zhongqiu@163.com

治疗前可根据患者有无生育需求选择:(1)负压吸宫和刮宫术,最好在超声监测下进行,以减少子宫穿孔的机会。(2)子宫及输卵管切除术。

2.1.1 负压吸宫和刮宫术 先吸宫,然后用最大号刮匙刮宫。吸宫开始后可以使用促子宫收缩药物,必要时加用氨甲环酸。尽管有证据表明,清宫术时行预防性化疗可将葡萄胎后GTN的发生率降低3%~8%,但目前对于预防性化疗仍有争议。有证据表明,对于有恶变高危因素的完全性葡萄胎患者,预防性化疗可降低其进展为GTN的概率。指南指出,有发生葡萄胎后GTN高危因素且无法进行hCG随访或hCG随访结果不可靠的患者,可以考虑在清宫时给予甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)或放线菌素D(dactinomycin, Act-D)预防性化疗。发生葡萄胎后GTN的高危因素包括:年龄>40岁,hCG>100kU/L,子宫异常增大,黄素化囊肿直径>6cm。

2.1.2 子宫及输卵管切除术 对于无保留生育要求的葡萄胎患者,可以考虑行子宫及输卵管切除术。

对于获得的组织需要进行组织病理学检查和基因分型。一方面有助于证实良性、非侵蚀性葡萄胎的诊断;另一方面可以分流出进展为葡萄胎后GTN的低危患者(即部分性葡萄胎患者),使其避免接受不必要的预防性化疗。

2.1.3 随访 经清宫或子宫切除诊断为完全性或部分性葡萄胎后需要进行正规的随访。初始治疗后1个月进行病史采集和体格检查;治疗后每1~2周行hCG检测直至正常,然后继续检测hCG至连续3次正常后,考虑每3个月检测1次,共6个月。在监测过程中,如hCG水平处于平台或上升,则按葡萄胎后GTN处理。规律的随访能够早期发现GTN,从而减少多药联合化疗的应用。葡萄胎患者治疗后建议全身激素避孕(首选口服避孕药,至少用6个月),与宫内节育器(intrauterine devices, IUDs)相比,其可以抑制内源性LH和卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH),而这两种激素可能干扰低水平hCG的检测。

2.1.4 葡萄胎后GTN的诊断 具有下述条件之一即可诊断葡萄胎后GTN:(1)hCG水平至少3周连续4次测定呈平

台(±10%)。(2)hCG水平至少2周连续3次测定上升(≥10%)。(3)组织病理学诊断为绒癌、PSTT/ETT。(4)出现转移病灶。

2.1.5 葡萄胎后GTN的初始治疗 治疗方法需依据临床特征、诊断手段以及病灶部位而定。

依据hCG变化诊断的葡萄胎后GTN,在治疗前需要进行病史采集和体格检查(包括盆腔检查),以及盆腔多普勒超声和胸部X线检查或胸部/腹部/盆腔CT检查,确定国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)分期及预后评分。盆腔多普勒超声用于排除妊娠,测量子宫大小,确定子宫内肿瘤的体积和血供。若胸部X线检查正常,则不需要进行其他影像检查即可开始治疗;若胸部X线检查提示转移,则需要进行胸部/腹部/盆腔增强CT和脑部MRI(平扫或增强)检查。

初始治疗方法根据是否存在子宫外转移而定。若无子宫外转移,有3种治疗选择:(1)WHO预后评分≤4分者,考虑再次刮宫。(2)单药化疗(MTX或Act-D)。(3)子宫及输卵管切除术。治疗后每2周检测1次hCG,直至连续3次正常,然后改为每个月检测1次,连续监测6~12个月。若监测过程中hCG持续高水平(平台或上升),则需要根据患者对初始治疗的反应及hCG升高水平选择化疗方案(见下文“2.3.1.1”部分)。若存在子宫外转移,则根据预后评分及FIGO分期分为低危型和高危型,再给予相应方案化疗。

依据组织病理学诊断的绒癌、PSTT/ETT和(或)出现转移性病灶的GTN,直接按照GTN处理。

2.2 GTN的分期和预后评分系统 采用FIGO分期系统(表1)和预后评分系统(表2)。

表1 GTN的FIGO分期

期别	描述
I期	肿瘤局限于子宫
II期	肿瘤直接扩散或转移到其他生殖结构(卵巢、输卵管、阴道、阔韧带)
III期	肺转移
IV期	所有其他部位的远处转移

表2 GTN的预后评分系统

预后因素	危险评分			
	0分	1分	2分	4分
年龄(岁)	<40	≥40		
前次妊娠	葡萄胎	流产	足月产	
距前次妊娠的时间间隔(月)	<4	4~6	7~12	>12
治疗前hCG水平(U/L)	<10 ³	10 ³ ~<10 ⁴	10 ⁴ ~<10 ⁵	≥10 ⁵
最大肿瘤径线,包括子宫病灶(cm)	<3	3~5	>5	
转移部位	肺	脾、肾	胃肠道	脑、肝
转移病灶数目(个)	0	1~4	5~8	>8
既往化疗失败史			单药	两药及以上
总分				

注:每个预后因素的评分相加得出的总分为FIGO预后得分,<7分为低危,≥7分为高危;资料原始来源为施普林格国际出版社出版于2017年的第8版《美国癌症联合委员会(AJCC)癌症分期手册》

2.3 GTN的初始治疗 治疗前需要进行下列检查:(1)病史采集和全面体格检查,为避免出血的风险,不要对下生殖道可见病灶进行活检。(2)全血细胞分析及肝肾功能、甲状腺功能 and 生化检查。(3)影像学检查:胸、腹和盆腔增强CT(如果有增强的禁忌证,可考虑进行其他的影像学检查如MRI),以及盆腔超声或MRI(平扫或增强)。若有肺转移,则应考虑同时存在脑转移的可能性,首选脑部MRI(平扫或增强)或增强CT检查。(4)hCG测定:若hCG升高但影像学检查没有发现疾病证据,考虑可能存在LH交叉反应或幻影hCG,此时需要与实验室检测人员沟通,采用连续稀释法或比较血清和尿液hCG,以鉴别幻影hCG。若hCG升高但高糖基化hCG正常,则可能提示为静止期GTN,不需要进一步治疗。(5)确定FIGO分期和预后评分。(6)组织病理学评价。NCCN工作组推荐将组织病理学评价作为初始评估的一个部分,原因在于不同GTN亚型的推荐治疗存在很大差异。因此,为了避免对患者进行不必要的治疗并使其获得最佳预后,必须进行精准诊断。

根据上述检查可将GTN大致分为以下3种情况:(1)低危型GTN,即预后评分 <7 分者。(2)高危型GTN,即预后评分 ≥ 7 分或IV期者。(3)ITTs,即PSTT和ETT,它们不适合应用预后评分系统。

2.3.1 低危型GTN的治疗 用单药方案化疗,可选择的药物包括MTX和Act-D。

2.3.1.1 治疗中监测 在开始每个疗程治疗前监测hCG,每2周1次,根据hCG水平变化指导后续处理。在治疗及监测过程中可能出现以下3种情况:(1)化疗后hCG下降至正常,然后继续化疗2~3个疗程(首选3个疗程),停止化疗。(2)对初始化疗反应好,但随后hCG下降呈平台(经过3个疗程化疗后,hCG水平下降 $<10\%$)或下降后再次上升(hCG $<1000\text{U/L}$),则可更改为初始治疗时没有使用过的另一种单药方案。如果之前用MTX可更改为Act-D,之前用Act-D可更改为MTX。若病灶局限于子宫且无生育要求时,可考虑同时行子宫及输卵管切除术,即使存在卵巢黄素化囊肿,手术时也可以原位保留双侧卵巢。更改治疗方案后,如hCG下降至正常,继续化疗2~3个疗程(首选3个疗程),停止化疗;如hCG水平呈平台(经过2个疗程化疗后,hCG水平变化 $<10\%$)或上升(经过1个疗程化疗后,hCG水平上升 $>10\%$),则需再次评价转移情况及重新进行WHO预后评分,并改为依托泊苷、MTX、Act-D、环磷酰胺和长春新碱(EMA/CO)方案联合化疗。(3)对初始化疗反应好,但随后hCG水平快速上升(hCG $\geq 1000\text{U/L}$)或对初始化疗反应不好(经过3个疗程化疗后,hCG水平呈平台,变化 $<10\%$;或者经过2个疗程化疗后,hCG水平上升 $>10\%$),则需将单药化疗更改为EMA/CO方案联合化疗,再次评价转移情况,并考虑行子宫及输卵管切除术。更改为联合化疗方案后,如hCG下降至正常,则继续化疗2~3个疗程,停止化疗;如hCG水平呈平台(经过2个疗程化疗后,hCG水平变

化 $<10\%$)或上升(经过1个疗程化疗后,hCG水平上升 $>10\%$),则需改用铂类为基础的化疗方案,并且在可能的情况下,考虑手术切除耐药病灶,尤其是子宫切除术和肺叶切除术。

第(2)和第(3)两种情况的治疗考虑咨询妊娠滋养细胞疾病管理中心的专家。

2.3.1.2 随访及避孕 每个月监测hCG,持续12个月。对于葡萄胎后GTN和绒癌患者,hCG是一个可靠的肿瘤标志物,故在hCG正常后的随访过程中不推荐行影像学检查。患者需采取避孕措施,首选口服避孕药。

2.3.2 高危型GTN的治疗 采用EMA/CO方案化疗,考虑咨询妊娠滋养细胞疾病管理中心的专家。

有脑转移者,可考虑:(1)增加MTX和甲酰四氢叶酸的剂量。(2)考虑头颅放疗,头颅立体定向放疗 \pm 鞘内注射MTX或者全脑放疗(总量30Gy,分割为15次,每次2.0Gy)。(3)在某些患者可考虑行开颅手术,尤其是孤立转移病灶或需行急诊减压手术者。

广泛转移且预后评分 >12 分,有肺出血、腹腔内出血、颅内出血的高危患者,可考虑先给予低剂量依托泊苷和顺铂(EP)方案诱导化疗,1~3个疗程后,再予以EMA/CO方案化疗。

治疗期间,每2周检测1次hCG,可能出现以下4种情况:(1)hCG下降至正常。(2)对EMA/CO方案化疗反应好,但随后出现hCG持续低水平平台。(3)缓解后复发。(4)对EMA/CO方案反应不好。后3种情况,后续治疗的选择包括:(1)依托泊苷、MTX、Act-D、依托泊苷和顺铂(EMA/EP)方案。(2)依托泊苷、顺铂、依托泊苷、MTX和Act-D(EP/EMA)方案。(3)对EP/EMA方案不耐受患者,可选用含博来霉素、异环磷酰胺或紫杉醇的以铂类为基础的方案,可能的情况下同时考虑切除化疗耐药病灶。

经以上治疗hCG降至正常后,继续化疗3~4个疗程,然后监测,内容同上文“2.3.1.2”部分。

2.3.3 ITTs的治疗 需要根据有无转移性病灶而定,考虑咨询妊娠滋养细胞疾病管理中心的专家。无转移性ITTs的生存率约为100%,而转移性ITTs为50%~60%。对于具有距离末次已知妊娠的时间间隔 ≥ 48 个月不良预后因素的患者,以铂类为基础化疗方案的应用增加,提高了其总生存率。PSTT和ETT治疗后5年和10年生存率分别约为80%和75%。

2.3.3.1 无转移性ITTs(I期) 推荐行子宫及输卵管切除术 \pm 盆腔淋巴结活检。有回顾性研究表明,临床I期的PSTT或ETT发生盆腔淋巴结转移的概率为5%~15%。因此,在进行子宫及输卵管切除术时,可考虑行盆腔淋巴结活检,尤其对于病灶较大、浸润深度较深者。根据患者病史和术后病理结果,分为以下两种情况:(1)满足以下所有条件者,术后随访观察。这些条件包括:①距前次妊娠的时间间隔 <24 个月;②浅部浸润;③无坏死;④有丝分裂指

数 $\leq 5/10$ 个高倍视野。(2)具有以下任何1个不良预后因素者,考虑系统治疗。不良预后因素为:①距前次妊娠的时间间隔 ≥ 24 个月;②深部浸润;③有坏死;④有丝分裂指数 $> 5/10$ 个高倍视野。

2.3.3.2 转移性ITTs 推荐行子宫及输卵管切除术,如有可能,切除转移性病灶,同时给予以铂类为基础的化疗方案,如:(1)EMA/EP。(2)EP/EMA。(3)紫杉醇、顺铂、紫杉醇和依托泊苷(TP/TE)方案。(4)其他方案,如博来霉素、依托泊苷和顺铂(BEP)方案,依托泊苷、异环磷酰胺和顺铂(VIP)方案,或异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷(ICE)方案。

尽管hCG不能作为ITTs的一个可靠的标志物,但是治疗后也应该像其他GTN一样监测hCG水平。NCCN工作组推荐使用FDG-PET-CT进行随访监测,检查时间为化疗结束时,以及其后每6~12个月检查1次,共2~3年。随访期间,无转移性ITTs出现疾病复发或进展予以化疗,可以选择初始治疗时可选择的化疗方案;转移性ITTs出现疾病复发或进展,予以化疗或给予最好的支持治疗(参见NCCN姑息治疗指南)。

2.4 GTN的化疗

2.4.1 低危型GTN的系统治疗方案

2.4.1.1 MTX单药方案(首选方案) MTX方案有:(1)MTX 0.4mg/(kg·d)(最大量25mg/d),静脉滴注(首选)或肌肉注射,每日1次,第1~5天,每14d重复(1级证据)。(2)MTX 1mg/(kg·d),肌肉注射,第1、3、5、7天,甲酰四氢叶酸15mg口服(首选)或肌肉注射,每次MTX用药后30h,第2、4、6、8天,每14d重复(1级证据)。

在应用MTX化疗时,需要注意下列事项:(1)多日MTX化疗方案是低危型GTN一线化疗的标准方案。对于MTX毒性反应大或者有MTX应用禁忌证的患者,最常选用的二线方案是Act-D 5d方案。(2)不推荐使用单次MTX方案,如MTX 30~50mg/m²肌肉注射,每周1次;或者MTX输注(例如300mg/m²,连续输注超过12h并联合使用甲酰四氢叶酸),因为这2种方案的疗效较差。

2.4.1.2 Act-D单药化疗方案(首选方案) Act-D方案有:(1)Act-D 0.5mg固定剂量静脉滴注,第1~5天,每14d重复(首选,1级证据)。(2)Act-D 1.25mg/m²(最大剂量2mg),脉冲推注,1次,每14d重复(1级证据)。

在应用Act-D化疗时,需要注意Act-D静脉推注的脉冲给药方案不能用作MTX耐药的二线化疗或者诊断为绒癌患者的初始治疗方案。

2.4.2 高危型GTN的系统治疗方案 在化疗过程中应用粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)作为以依托泊苷/顺铂或依托泊苷/卡铂为基础的化疗方案的一级预防措施。美国食品药品监督管理局(FDA)所批准的生物仿制药是非格司亭和培非格司亭(长效非格司亭)的替代药。

2.4.2.1 EMA/CO方案(首选方案) 每2周重复,直至hCG

正常,继续巩固化疗6~8周。具体方案如下:依托泊苷100mg/m²静脉滴注,第1~2天;Act-D 0.5mg静脉推注,第1~2天;MTX 300mg/m²静脉滴注(超过12h),第1天;甲酰四氢叶酸15mg口服(首选)或肌肉注射每12h1次,共4次,MTX开始给药24h后开始;环磷酰胺600mg/m²静脉滴注,第8天,长春新碱0.8mg/m²(最大剂量2mg)缓慢静脉推注($> 5\sim 10$ min),第8天。

对于有广泛转移(预后评分 > 12 分者)患者,由于其发生肺出血、腹腔内出血或颅内出血的风险较高,可考虑在给予EMA/CO方案化疗前,先给予低剂量EP方案诱导化疗1~3个疗程。

为了二级预防粒细胞缺乏性发热或者预防治疗延迟,可以在每个疗程EMA/CO方案的第4~6(7)天和第10~12(13)天给予非格司亭5 μ g/kg,每周3~4d。

对于脑转移者,MTX输注剂量增加为1000mg/m²,输注时长从12h延长至24h,在MTX输注开始32h后给予甲酰四氢叶酸口服,剂量为15mg,每6h1次,共12次。

2.4.2.2 EMA/EP方案和EP/EMA方案(可考虑的方案)

有以下两种情况者EMA/EP方案和EP/EMA方案是可以考虑的最恰当的化疗方案:(1)对EMA/CO方案有反应,但hCG呈低水平平台或升高。(2)对EMA/CO方案完全反应后,hCG再次升高者。

EMA/EP方案:每2周重复,EMA和EP每周交替使用,达到血清学缓解后再巩固6~8周。依托泊苷100mg/m²静脉滴注,第1天;MTX 300mg/m²静脉滴注,超过12h,第1天;甲酰四氢叶酸15mg口服(首选)或肌肉注射,每12h1次,共4次,MTX开始给药24h后开始;Act-D 0.5mg静脉推注,第1天;依托泊苷100~150mg/m²静脉滴注,第8天,顺铂75mg/m²静脉滴注,第8天。非格司亭5 μ g/kg皮下注射,每个周期的第9~14天使用。根据机构规定的体重限制,非格司亭剂量取整至最接近药品规格。

EP/EMA方案:每2周重复,EP和EMA每周交替使用,达到血清学缓解后再巩固6~8周。依托泊苷100~150mg/m²静脉滴注,第1天;顺铂75mg/m²静脉滴注,第1天;依托泊苷100mg/m²静脉滴注,第8天;MTX 300mg/m²静脉滴注,超过12h,第8天;甲酰四氢叶酸15mg口服(首选)或肌肉注射,每12h1次,共4次,MTX开始给药24h后开始;Act-D 0.5mg静脉推注,第8天,同时非格司亭5 μ g/kg皮下注射,每个周期的第3~6天和第10~13天使用。

对于脑转移者,MTX剂量增加及注意事项同EMA/CO方案。

2.4.2.3 EP诱导化疗方案 每周重复,依托泊苷100mg/m²静脉滴注,第1~2天;顺铂20mg/m²静脉滴注,第1~2天。对于有广泛转移(预后评分 > 12 分)的患者,由于其发生肺出血、腹腔内出血或颅内出血的风险较高,可考虑在EMA/CO、EMA/EP或EP/EMA方案前使用,共1~3个疗程。

2.4.3 MTX耐药性高危型GTN的治疗 下文“2.4.3.1~

2.4.3.4”部分为首选方案，“2.4.3.5”部分为其他推荐方案，“2.4.3.6~2.4.3.9”部分为某些情况下有用的方案。

2.4.3.1 TP/TE方案 每4周重复,TP和TE每2周交替使用。第1天,紫杉醇135mg/m²静脉滴注,顺铂60~75mg/m²静脉滴注;第15天,紫杉醇135mg/m²静脉滴注,依托泊苷150mg/m²静脉滴注。在第2天和第16天使用培非格司亭6mg皮下注射,或非格司亭5μg/kg皮下注射,每个周期的第2~6天和第16~20天使用。

2.4.3.2 BEP方案 每3周重复。博来霉素30U静脉滴注,第1、8、15天或者第2、9、16天;依托泊苷100mg/(m²·d)静脉滴注,第1~5天;顺铂20mg/(m²·d)静脉滴注,第1~5天。培非格司亭6mg皮下注射,第6天,或非格司亭5μg/kg皮下注射,第10~14天。在治疗前进行基线肺功能检查(pulmonary function tests, PFTs),一般是行肺活量和一氧化碳弥散功能(diffusing capacity for carbon monoxide, DLCO)测定,并根据临床情况在每个周期治疗前复测PFTs。

2.4.3.3 VIP方案 每3周重复。依托泊苷75mg/(m²·d)静脉滴注,第1~5天;异环磷酰胺1200mg/(m²·d)静脉滴注,第1~5天;在每天使用异环磷酰胺前15min予美司钠120mg/(m²·d)单次静脉推注,待每天异环磷酰胺用药结束后再予1200mg/(m²·d)静脉滴注,维持超过12h;顺铂20mg/(m²·d)静脉滴注,第1~5天。培非格司亭6mg皮下注射,第6天,或非格司亭5μg/kg皮下注射,第6~14天。

2.4.3.4 ICE方案 每3周重复。异环磷酰胺1.2g/(m²·d)静脉滴注,第1~3天;在每天使用异环磷酰胺前15min予美司钠120mg/m²单次静脉推注,待每天异环磷酰胺用药结束后再予1200mg/m²静脉滴注,维持超过12h;卡铂按照曲线下面积(area under curve, AUC)4计算用药剂量,静脉滴注,第1天;依托泊苷75mg/(m²·d)静脉滴注,第1~3天。培非格司亭6mg皮下注射,第4天,或非格司亭5μg/kg皮下注射,第4~14天。

2.4.3.5 TIP方案 每3周重复。紫杉醇250mg/m²静脉滴注,第1天;异环磷酰胺1500mg/(m²·d)静脉滴注,第2~5天;美司钠300mg/m²静脉推注,每天使用异环磷酰胺前15min及开始使用异环磷酰胺后的4、8h分别给药1次;顺铂25mg/(m²·d)静脉滴注,第2~5天。培非格司亭6mg皮下注射,第6天,或非格司亭5μg/kg皮下注射,第6~14天。

2.4.3.6 PD-1/PD-L1抑制剂[例如帕姆单抗(首选),纳武单抗(首选),阿瓦鲁单抗]帕姆单抗200mg静脉滴注,每3周1次,或者400mg静脉滴注,每6周1次;纳武单抗240mg静脉滴注,每2周1次,或者480mg静脉滴注,每4周1次;阿瓦鲁单抗800mg静脉滴注,每2周1次。

2.4.3.7 卡培他滨为基础的方案 每3周重复。卡培他滨1250mg/m²口服,每天2次,共2周,间隔1周,然后开始下一疗程。

2.4.3.8 吉西他滨±顺铂 每4周重复。吉西他滨600~800mg/(m²·d)静脉滴注,第1、8、15天;顺铂25~30mg/(m²·d)静脉滴注,第1、8、15天。

2.4.3.9 大剂量化疗联合外周血干细胞移植 根据临床试验的方案应用。

2.4.4 ITTs(PSTT和ETT)的系统治疗方案

2.4.4.1 首选方案 EMA/EP、EP/EMA和TP/TE方案。

2.4.4.2 其他推荐方案 BEP、VIP、ICE方案。

2.4.4.3 某些情况下有用的方案 PD-1/PD-L1抑制剂,卡培他滨为基础的方案,吉西他滨±顺铂,大剂量化疗联合外周血干细胞移植。

2.5 病理原则

2.5.1 手术操作 吸宫和刮宫术,全子宫切除术。

2.5.2 良性、非侵蚀性葡萄胎的病理诊断 见表3。病理仅报告组织学类型,如出现子宫肌层或脉管侵犯(即侵蚀性葡萄胎),需要用恶性GTN的病理评估标准。

表3 良性、非侵蚀性葡萄胎的诊断

类型	大体	绒毛	滋养细胞增生	细胞不典型性	绒毛间质	p57免疫组化	DNA基因型
完全性葡萄胎	弥漫绒毛水肿,缺乏胎儿组织	分散、增大	明显,通常呈圆形	可能明显	高度水肿伴水池结构形成和滋养细胞包涵体;血管缺如;有核红细胞缺如	细胞滋养层和绒毛间质细胞的细胞核均不着色	二倍体,雄性基因组
部分性葡萄胎	局限绒毛水肿,可能在胎儿组织	既有增大的绒毛,又有小的、纤维化的绒毛	中度	中度	可能有水池结构;滋养细胞假性包涵体;血管存在;有核红细胞存在	细胞滋养层和绒毛间质细胞的细胞核均染色	三倍体,雄性-单雌性基因组

2.5.3 恶性GTN病理评估 包括:(1)肿瘤位置(包括:子宫体、子宫颈、其他、不能确定)。(2)肿瘤大小(以cm表示)。(3)组织学类型:①葡萄胎,侵蚀性葡萄胎;②绒癌;③胎盘部位滋养细胞肿瘤;④上皮样滋养细胞肿瘤;⑤不能明确

类型的恶性滋养细胞肿瘤。(4)累及的组织/器官(列出肿瘤累及的所有器官以便于评估)。(5)标本边缘状态(可评估的部位,边缘如为阴性,报告则可能需要包括最近的切缘以及病灶与最近切缘的距离)。(6)淋巴脉管间隙浸润。良

性的滋养细胞肿瘤/病变(包括胎盘部位过度反应、胎盘部位结节)属于良性,不适用于以上病理报告评估原则。表4列出了用于鉴别诊断GTN的免疫组化标志物。对于良性

和恶性滋养细胞增生,GATA-3都是一个敏感的指标,故可能可以用来鉴别GTN和非GTN肿瘤。

表4 鉴别诊断GTN的免疫组化标志物

类型	Mel-CA(CD146)	hPL	β-hCG	p63	Cyclin E	Ki-67
PSTT	+	+	-	-		>10%
ETT	-	-	-	+	>50%	>10%
妊娠性绒癌	+/-	+	+	-		高,通常>90%

注:Mel-CAM:melanoma cell adhesion molecule,黑色素瘤细胞黏附分子;hPL:human placental lactogen,人胎盘生乳素;β-hCG:beta-human chorionic gonadotrophin,β-人绒毛膜促性腺激素

2.6 妇科疾病幸存者指导原则

2.6.1 生理影响 妇科恶性肿瘤典型的治疗方法通常包括手术、化疗、激素治疗、放疗和(或)免疫治疗。这些治疗会引起急性、短期和长期毒性反应。手术治疗范围可以很广泛,从而导致粘连形成,进而可能会引起疼痛和小肠梗阻,出现泌尿系或胃肠道并发症(如失禁、腹泻)、盆底功能障碍[表现为一系列对泌尿系、肠道和(或)性功能的影响]和淋巴水肿。尽管常用的化疗方案可能会导致神经毒性、心脏毒性、继发血液系统肿瘤和认知功能障碍的风险增加,但具体化疗方案的不良反应有所不同。长期缺乏雌激素可能会出现类似更年期症状,如潮热、阴道干燥和骨质丢失。放疗可能会导致长期并发症(如纤维化、外阴阴道萎缩),并使其易罹患继发性皮下组织癌和(或)邻近照射野下方的器官恶变。既往盆腔放疗可能导致骨质丢失并增加骨盆骨折的风险,对这些患者尤其是有骨质疏松者要考虑行骨密度检测并预防性应用双膦酸盐。免疫治疗是一种新兴疗法,迄今为止,此疗法的长期影响尚不明确。

2.6.2 社会心理影响 恶性肿瘤对患者的社会心理影响本质上可能是心理影响(如抑郁、焦虑、对复发的恐惧、身体形象改变)、财务影响(如重返工作岗位的问题、保险问题)和(或)人际交往的影响(如人际关系、性及亲密感)。

2.6.3 临床指导方法 所有妇科恶性肿瘤幸存者应定期接受常规医疗检查,重点针对管理慢性疾病、监测心血管危险因素、提供接种疫苗的建议以及鼓励采取健康的生活方式。为了评估妇科恶性肿瘤治疗的迟发性和长期影响,临床医生应详细记录患者的病史,进行全面的体格检查以及必要的影像学和(或)实验室检查。所有患者(不论是否性活跃),都应询问其泌尿生殖道症状,包括外阴阴道干燥。建议患者转诊至相应的专科就诊咨询(例如理疗、盆底治疗、性治疗、心理治疗)。由于大多数妇科恶性肿瘤治疗方法会导致功能障碍、早绝经和不孕。因此,需要特别注意由此造成的医疗和社会心理影响。建议在放疗后使用阴道扩张器和保湿剂。患者发生治疗相关的绝经,应考虑应用激素治疗。与所有参与肿瘤幸存者医疗的临床医生(包括初级临床医生)的沟通和协调至关重要。推荐

为恶性肿瘤幸存者提供其治疗总结和随访建议。

2.6.4 后续妊娠 推荐在早孕期行超声检查确认宫内妊娠;胎盘行病理学评估;产后6周检测hCG以证实降至正常水平。

2.7 GTN手术处理原则 化疗是GTN的主要治疗手段,但在某些情况下手术也起着非常重要的作用。在GTN的治疗过程中,子宫切除术并不是必需的,大多数患者无需切除子宫即可达到治愈。对于无生育要求的低危型患者,子宫切除术可减少达到疾病缓解所需化疗的疗程数。对于少数患者,包括病灶局限于子宫且化疗耐药或由于病灶出血需要反复输血者,可以考虑行子宫切除术。可通过微创或开放途径切除子宫,均不影响肿瘤结局。卵巢切除不是必要的。选择肺部只有一处化疗耐药转移病灶的患者行手术切除,可以提高疾病治愈率。在极少数发生脑转移的患者可考虑行开颅术,包括活动性颅内出血、颅内压升高和濒临形成脑疝的患者。

3 讨论

3.1 葡萄胎患者避孕药服用期限 葡萄胎患者治疗后首选口服避孕药避孕的原因,除了口服避孕药确切的避孕效果之外,还因为其可以抑制内源性LH和FSH对低水平hCG检测可能造成的干扰,以尽早发现葡萄胎后GTN。根据英国Charing Cross医院Coyle等^[1]对20144例葡萄胎患者进行的回顾性分析,发现在8400例完全性葡萄胎患者中,hCG第1次转阴后共有20例在随访过程中诊断为葡萄胎后GTN,其中转阴后7个月内诊断者为11例,12个月内诊断者为15例;而9586例部分性葡萄胎患者中共有3例在随访过程中诊断为葡萄胎后GTN,均在部分性葡萄胎诊断后8个月内。因此,口服避孕药的应用时间至少要超过葡萄胎患者hCG转阴后所规定6个月的随访期。对于有避孕需求的女性,可延长口服避孕药服用时间。

3.2 GTN部分的变化

3.2.1 动态进行GTN的分期和预后评分 GTN诊断目前仍使用FIGO 2000临床分期系统和WHO预后评分系统^[2]。FIGO委员会推荐在初始诊断GTN时要同时给出分期和预

后评分。既往规定初始治疗患者分期确定后,发生耐药或复发时不能更改分期;但2000年分期和预后评分系统强调动态评估GTN患者的情况,发生耐药或复发时要根据当时的情况重新进行分期和评分。本版指南再次强调了动态分期和评分的重要性:低危型GTN患者单药化疗耐药后,更改为另一种单药方案,如病灶局限于子宫且无生育要求时可同时考虑行子宫及输卵管切除术;如治疗后hCG水平再次发生平台或上升,则需再次评价转移情况并重新进行WHO预后评分,然后改为EMA/CO联合化疗方案。对于耐药或复发的患者,在更改治疗方案之前再次进行全面评估,根据当时的病情,重新进行分期和评分。这种动态评价的意义在于可以比较不同中心的治疗效果,有助于推动GTN的规范化诊疗。

3.2.2 ITTs 后续治疗方案选择的依据 根据文献报道, PSTT 和 ETT 转移的发生率为 25%~30%, 最常见的转移部位为肺部和脑部^[3]。两种 GTN 的不良预后因素非常相似, 所报道的相关因素包括: 年龄大于 35 岁或 40 岁、距离前次妊娠 >48 个月、FIGO 分期晚、转移、坏死、有丝分裂指数高 (大于 2.5/mm² 或 >5/10 个高倍视野)、深肌层浸润和升高的 β -hCG 水平。核分裂能力在肺转移的 ITTs 患者中显著增加, 而核分裂能力增加又与 Ki67 增殖指数增加相关。NCCN 指南中所明确的 ITTs 高危因素包括: (1) 距前次妊娠的时间间隔 \geq 24 个月。(2) 深部浸润。(3) 有坏死。(4) 有丝分裂指数 >5/10 个高倍视野。对于 I 期 ITTs 患者, 具有以上任何 1 个不良预后因素, 均考虑系统治疗; 而所有高危因素均不具有者, 全子宫及输卵管切除术后可随访观察。对于这 4 个高危因素, 后 3 个可以通过切除的标本由组织病理学给出明确的答案, 但第 1 个高危因素中的前次妊娠, 更准确来讲是成因性妊娠有时则难以判定。北京协和医院曾对 12 例绒毛癌病例进行分子遗传学检测^[4], 发现末次妊娠与成因性妊娠的不符合率高达 87.5%。由于大多数绒毛癌患者不能获得组织学标本, 所以限制了成因性妊娠的判断。ITTs 可继发于各种妊娠, 包括足月妊娠、葡萄胎、自然流产和异位妊娠, 需要组织病理学明确 ITTs 的诊断, 所以临床上应利用组织进行分子基因分析, 做到精准诊断。常用的方法是对组织物及双亲 (至少母体) 行短串联重复序列 (short tandem repeats, STR) 多态性检测^[5], 确定组织物的基因型, 从而确定遗传学起源, 推断成因性妊娠, 以准确判断肿瘤发病距离成因性妊娠的时间。如组织的 STR 图谱仅出现 1 个母源性 DNA 和另外 2 个非母源性 DNA, 则为部分性葡萄胎; 出现 2 个母源性 DNA 和 1 个非母源性 DNA, 则为母源性三倍体; 出现 1 个母源性 DNA 和 1 个非母源性 DNA, 则为正常核型妊娠。对于一些罕见情况, 如前次妊娠为双胎且其中之一为葡萄胎^[6], 更加需要通过 STR 分析才能明确具体的成因性妊娠的类型。

3.3 高危型 GTN 化疗预防性应用 G-CSF GTN 是最早可通过化疗达到治愈的实体肿瘤, 为了保证化疗的及时、足

量, 要密切监测患者各项指标, 尽早给予处理, 其中化疗导致的中性粒细胞减少 (chemotherapy-induced neutropenia, CIN) 和粒细胞减少性发热 (febrile neutropenia, FN) 是最常见的血液学不良事件和剂量限制性不良反应。预防性使用 G-CSF 可以降低肿瘤患者 CIN 和 FN 的发生率、持续时间和严重程度, 为患者按期进行全剂量强度化疗保驾护航。对于 GTN 这一类以治愈作为治疗目的的肿瘤, 要慎重考虑化疗药物的减量, 这使得预防性应用 G-CSF 显得尤为重要。G-CSF 的预防包括一级预防和二级预防^[7]。NCCN 指南中明确写出, 使用 G-CSF, 对于 EMA/CO 方案是进行二级预防; 对于以依托泊苷/顺铂或依托泊苷/卡铂为基础的化疗方案是进行一级预防。预防既可以使用短效 rhG-CSF 多次注射, 也可选择半衰期更长的 PEG-rhG-CSF 单次注射。两种剂型的疗效相似, 但长效制剂应用更加方便。短效 G-CSF 在化疗后次日即可开始每天使用, 5 μ g/kg, 皮下注射, 1 次/d; PEG-rhG-CSF 单次剂量为成人 6mg, 可用于预防 3 周或 2 周化疗方案后中性粒细胞下降, 每周期化疗后 24~72h 后使用, 推荐与下一周期化疗至少间隔 12d。每周化疗方案不推荐使用 PEG-rhG-CSF。

3.4 GTN 手术治疗的原则 GTN 的治疗方式采用以化疗为主、手术及放疗为辅的综合治疗。约 50% 高危型 GTN 患者需要手术干预才能达到治愈, 手术联合化疗可使复发及耐药 GTN 患者的缓解率达 76%。手术主要分为几类^[8]: (1) 急诊 GTN 的手术处理。(2) 局限于子宫 GTN 患者的主要治疗手段。(3) GTN 耐药病灶的手术切除。

急诊 GTN 的手术处理: (1) 子宫病灶或转移瘤破裂大出血, 危及生命者应行急诊手术, 也可通过选择性动脉栓塞术控制 GTN 病灶大出血, 或者两者结合。大部分患者出现病灶破裂前尚未开始治疗, 也有患者在开始化疗后因肿瘤组织快速破坏而导致病灶破裂。术前需充分备血, 开通中心静脉通道使补液通畅。术中可根据患者是否有保留生育功能的要求及术中病灶情况, 决定行子宫病灶切除术、全子宫切除术或转移瘤病灶切除术。无卵巢癌家族史者, 如患者尚未绝经, 卵巢外观正常, 可以保留卵巢。如术中未将病灶完全切除, 只是做了止血的缝合处理, 残留肿瘤病灶较大, 为避免标准化疗方案导致的大量肿瘤细胞坏死、再次发生子宫破裂的可能, 可以先用低剂量的 EP 方案诱导化疗 2~3 个周期, 然后再用标准化疗方案进行治疗。(2) 急诊开颅手术是挽救濒临脑疝形成患者生命的最后手段^[9], 通过开颅减压及肿瘤切除来避免脑疝形成, 从而为脑转移患者争取治疗时间。术前妇产科医生要加强与脑外科医生的沟通, 使其认识到 GTN 的特殊性, 即使已经发生脑转移、濒临脑疝, 仍然有手术指征。术后应尽早开始多药联合化疗。

如患者年龄较大且无生育要求, GTN 病灶局限于子宫, 可与患者讨论子宫切除术, 建议同时切除输卵管。中山大学孙逸仙纪念医院的经验为: 如子宫大小在孕 3 个月

以下且活动度好,可以采用腹腔镜的方式切除子宫,术中可以举宫,但建议选用蘑菇头的举宫器,以减少对子宫及病灶的刺激。术中先将双侧输卵管峡部凝闭,减少病灶从输卵管溢出到盆腹腔的机会。充分分离阔韧带前后叶,裸化双侧子宫动脉后再分别钳夹切断,减少出血。子宫切除后在腹腔内将子宫装入标本袋内,从阴道将袋口拉出至阴道口外,再从袋内取出子宫,避免污染阴道周围组织。

GTN 耐药病灶的手术切除^[10]: (1) 病灶局限于子宫且对化疗耐药或复发者可在化疗过程中手术切除子宫。在手术前给予几个疗程的化疗使血 hCG 降至接近正常水平是最理想的,可预防血行播散并减少子宫充血及肿瘤的血供。对于迫切希望保留生育功能而子宫又存在明显病灶的患者,可以选择性实施子宫病灶切除术。术中应送冰冻切片以评估病灶的切缘是否有肿瘤残存以确保手术的彻底性。如果病灶局限于宫腔内,可以通过清宫术或宫腔镜手术减少肿瘤负荷、缩短疗程数,也是可供选择的保守性手术治疗手段之一。(2) 耐药病灶位于肺部: 肺部是 GTN 最常见的转移部位。绝大多数患者经化疗药物治疗后效果较好,少数出现耐药及复发病灶者,需要手术干预。预测切除术后结局良好的指标包括: 术前血清 hCG < 1000 U/L; 孤立肺部病灶; 患者对术前化疗反应好; 肺部手术后血 hCG 在 2 周内降至正常。术中尽量切净肺部耐药病灶。多个研究表明,尽管 GTN 是一个化疗敏感性疾病,但是如果手术未达到 R0 切除、有残留病灶,即使术后辅助化疗,其治疗结局也远差于能够达到 R0 切除的患者^[11-13]。不论对于何种病理类型的 GTN,也不论是急诊手术还是择期手术,完全切净病灶都可以使患者获益。因此,择期手术的患者,术前应当通过影像学评估,将手术对象限定在有孤立病灶或者手术可以完全切除病灶的患者。术后要继续完成化疗,定期监测血 hCG。

参考文献

[1] Coyle C, Short D, Jackson L, et al. What is the optimal duration of human chorionic gonadotrophin surveillance following evacuation of a molar pregnancy? A retrospective analysis on over 20,000 consecutive patients [J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 148 (2): 254-257.

[2] Kohorn EI. The new FIGO 2000 staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic disease: description and critical assessment [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2001, 11 (1): 73-77.

[3] Gadducci A, Carinelli S, Guerrieri ME, et al. Placental site trophoblastic tumor and epithelioid trophoblastic tumor: Clinical and pathological features, prognostic variables and treatment strategy [J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 153 (3): 684-693.

[4] Zhao J, Xiang Y, Wan XR, et al. Molecular genetic analyses of choriocarcinoma [J]. *Placenta*, 2009, 30 (9): 816-820.

[5] McMahon L, Maher GJ, Joyce C, et al. When to consult a geneticist specialising in gestational trophoblastic disease [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2023; doi: 10.1159/000531218. Online ahead of print.

[6] Taira Y, Shimoji Y, Nakasone T, et al. A high-risk gestational trophoblastic neoplasia derived from a complete hydatidiform mole with coexisting fetus identified by short tandem repeats analysis: A case report [J]. *Case Rep Womens Health*, 2021, 31: e00336.

[7] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会. 肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少诊治中国专家共识(2023版) [J]. *中华肿瘤杂志*, 2023, 45 (7): 575-583.

[8] Lima LLA, Padron L, Câmara R, et al. The role of surgery in the management of women with gestational trophoblastic disease [J]. *Rev Col Bras Cir*, 2017, 44 (1): 94-101.

[9] Xiao C, Yang J, Zhao J, et al. Management and prognosis of patients with brain metastasis from gestational trophoblastic neoplasia: a 24-year experience in Peking union medical college hospital [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 318.

[10] Essel KG, Shafer A, Bruegl A, et al. Complete Resection Is Essential in the Surgical Treatment of Gestational Trophoblastic Neoplasia [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2018, 28 (8): 1453-1460.

[11] 吕卫国, 陈丽莉. 重视妊娠滋养细胞肿瘤的规范化治疗 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022, 38 (7): 673-675.

[12] 刘晓梅, 李秀琴. 低危妊娠滋养细胞肿瘤的治疗 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022, 38 (7): 687-691.

[13] 李克敏, 尹如铁. 高危妊娠滋养细胞肿瘤的治疗 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022, 38 (7): 691-693.

(2023-11-02 收稿)